



# [12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 99109673.8

[45] 授权公告日 2004 年 1 月 28 日

[11] 授权公告号 CN 1136209C

[22] 申请日 1999.7.5 [21] 申请号 99109673.8

[71] 专利权人 中国医学科学院药物研究所

地址 100050 北京市宣武区先农坛街 1 号

[72] 发明人 杨靖华 张迎新 冯亦璞

审查员 刘元霞

[74] 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

代理人 程 伟

权利要求书 3 页 说明书 12 页

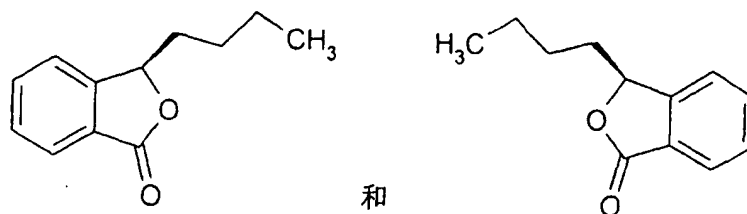
[54] 发明名称 制备光学活性 3-正丁苯酐的方法

[57] 摘要

本发明涉及制备光学活性正丁苯酐的方法，特别是选择光学活性胺作为拆分试剂，由消旋正丁苯酐或含有不等量的(-)-或(+)-正丁苯酐对映体混合物经化学拆分方法分别获得高纯度旋光活性的(-)-和(+)-正丁苯酐。正丁苯酐在抗血小板凝集方面有药物活性，可以改善人或哺乳动物微循环障碍。

ISSN 1000-8-4274

1、制备如下通式的光学活性正丁苯酞的方法，该方法包括以下步骤：



(+)-(R)-3-正丁苯酞

Ia

(-)-(S)-3-正丁苯酞

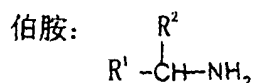
Ib

- 1) 将消旋正丁苯酞内酯环或含有不等量的(-)-或(+)-正丁苯酞对映体的混合物在碱性条件下开环解离，解离反应的温度范围为10—100℃，得一开环碱性化合物；
  - 2) 将开环的碱性化合物在pH值2.0~6.0之间，酸化成为游离的消旋2-( $\alpha$ -羟基戊基)苯甲酸，酸化反应温度在-20~20℃；
  - 3) 将游离出的消旋2-( $\alpha$ -羟基戊基)苯甲酸以常规操作从上述酸性环境中提取分离并保存于-20~20℃条件下；
  - 4) 将分离得到的消旋2-( $\alpha$ -羟基戊基)苯甲酸与光学活性胺形成非对映异构体盐混合物；
  - 5) 将上述非对映异构体盐混合物采用结晶方法分别制备单一的(-)-2-( $\alpha$ -羟基戊基)苯甲酸·光学活性胺盐和(+)-2-( $\alpha$ -羟基戊基)苯甲酸·光学活性胺盐；
  - 6) 将上述结晶纯化所得单一的(-)-2-( $\alpha$ -羟基戊基)苯甲酸·光学活性胺盐和(+)-2-( $\alpha$ -羟基戊基)苯甲酸·光学活性胺盐分别解离，在温度范围0~40℃下，调节pH在1.0~4.0，重新环合分别得到高纯度旋光活性的(-)-正丁苯酞和(+)-正丁苯酞。
- 2、根据权利要求1的方法，其特征在于所述的消旋正丁苯酞或含有不等量的(-)-或(+)-正丁苯酞对映体的混合物经碱性开环解离，后经酸化并提取分离制备游离的消旋2-( $\alpha$ -羟基戊基)苯甲酸。
- 3、根据权利要求1的方法，其特征在于所述的用于开环解离消旋正丁苯酞的碱性物质选自氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸钾、甲醇钠、乙醇钠中的一



种；解离反应的溶剂介质选自甲醇、乙醇，或水，或醇水混合物中的一种。

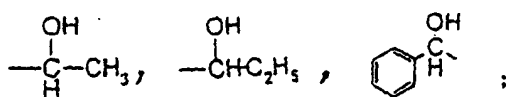
4、根据权利要求1的方法，其特征在于所述的用于提取分离游离的消旋 2-( $\alpha$ -羟基戊基)苯甲酸的溶剂选自：乙醚、乙酸乙酯、氯仿、二氯甲烷、苯、甲苯、石油醚、正己烷、环己烷中的至少一种。

5、根据权利要求1的方法，其特征在于所述的光学活性胺包括以下通式表示的：

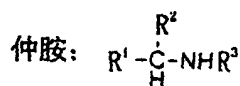


其中  $\text{R}^1$  为  $-\text{H}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ ；

$\text{R}^2$  为 , , 以及芳香环上具有其它取代基的苯基，苄基， $-\text{CH}_2\text{OH}$ ，



所述取代基是指  $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $\text{CF}_3$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{COOCH}_3$ 、 $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CONHCH}_3$ 、 $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CONHCH}(\text{CH}_3)_2$ ；



$\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$  的限定同伯胺， $\text{R}^3$  包括  $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ；

叔胺：辛可宁，辛可尼定。

6、根据权利要求5的方法，其特征在于所述的光学活性胺选自下列胺：1-(苯基)乙胺，1-(苯基)丙胺，2-(苯基)丙胺，2-氨基-1-(苯基)-1,3-丙二醇，2-氨基-1-(4-氯苯基)-1,3-丙二醇，2-氨基-1-(4-硝基苯基)-1,3-丙二醇。

7、根据权利要求1的方法，其特征在于所述的 2-( $\alpha$ -羟基戊基)苯甲酸与光学活性胺成盐使用的溶剂选自水、甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、丙酮、乙酸乙酯、乙醚、氯仿、二氯甲烷中的至少一种。

8、根据权利要求1的方法，其特征在于所述的结晶法分离纯化的溶剂选自：水、甲醇、乙醇、正丙醇、丙酮、乙酸乙酯、乙醚、氯仿、二氯甲烷中的至少一种。

- 9、根据权利要求 1 的方法，其特征在于所述的将纯化后得到的单一(-)-或(+)-2-( $\alpha$ -羟基戊基)苯甲酸·光学活性胺盐水解过程中，选择下述接触触媒中至少一种：氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钾、碳酸钠、阴离子交换树脂；或浓或稀释的盐酸、硫酸、阳离子交换树脂。
- 10、根据权利要求 1 的方法，其特征在于对(+)-或者(-)-2-( $\alpha$ -羟基戊基)苯甲酸盐酸化时，选择下述接触触媒中的至少一种：浓或稀释的盐酸、硫酸、硝酸和阳离子交换树脂。
- 11、据权利要求 10 的方法，其特征在于酸化反应温度为 0~40℃。